

University of Groningen

Asymmetric copper-catalyzed alkylations and autocatalysis

Pellegrini, Tilde

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2019

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Pellegrini, T. (2019). *Asymmetric copper-catalyzed alkylations and autocatalysis*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

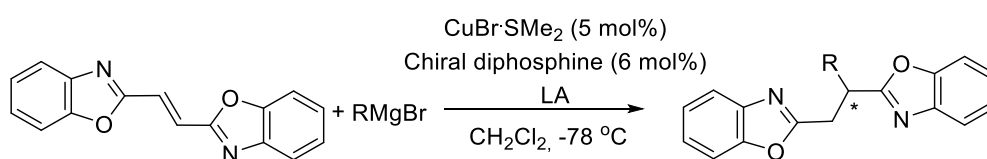
If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting

De interesse van wetenschappers voor chiraliteit is gerelateerd aan het veelvuldig voorkomen van dit kenmerk in de natuur. Enerzijds is het noodzakelijk om methoden te ontwikkelen voor het verkrijgen van chirale geneesmiddelen in slechts één enantiomeer, gezien het feit dat de configuratie van invloed is op de biologische activiteit. Asymmetrische katalyse vormt een handige oplossing voor dit probleem, omdat hierdoor dure chirale hulpstoffen in substoichiometrische hoeveelheden gebruikt kunnen worden. Aan de andere kant is de wetenschappelijke gemeenschap geïntrigeerd door de manier waarop chiraliteit wordt gegenereerd in levende systemen. Hierdoor worden nieuwe reacties ontworpen waarbij een molecuul zijn eigen formatie kan bevorderen via asymmetrische autokatalyse of auto-inductie van chiraliteit. Dit proefschrift behandelt beide onderwerpen: het eerste deel betreft de enantioselectieve C-C-bindingsformatie door de geconjugeerde additie van Grignard-reagentia aan symmetrische heteroaryl-alkenen.

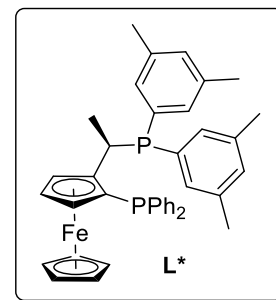
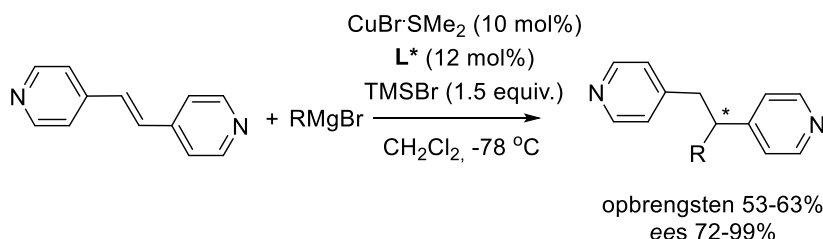
Hoofdstuk 2 beschrijft de asymmetrische koper(I)-gekatalyseerde additie van Grignard-reagentia aan symmetrische heteroaryl digesubstitueerde alkenen. De hoge reactiviteit van deze substraten is tamelijk problematisch, aangezien hierdoor de niet-gekatalyseerde additie van organomagnesiumreagentia concurreert met de gekatalyseerde. Bovendien beïnvloedt de variatie van de heteroarylsubstituent sterk de uitkomst van de reactie, evenals de lengte van de alkylketen van het nucleofiel. Hierdoor vereist elk substraat specifieke reactieomstandigheden. Het gebruik van een Lewiszuur bevordert de geconjugeerde additie, maar leidt tot lagere enantioselectiviteiten. Na enige optimalisatie konden we het product in goede tot uitstekende *ees* verkrijgen. Goede opbrengsten worden verkregen wanneer Grignard-reagentia met een kleine keten werden gebruikt, maar neemt af met langere alkylketens.



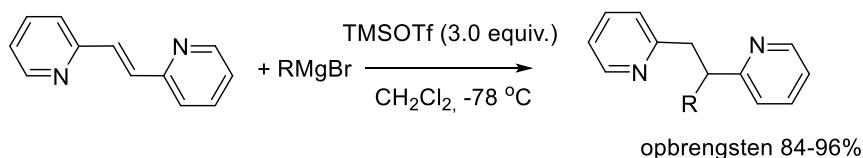
Hoofdstuk 3 betreft de synthese van chirale moleculen met twee pyridylgroepen door de additie van organomagnesiumreagentia aan bispyridylalkenen. Substraten met 4-pyridinegroepen vereisen de activering met een Lewiszuur om de geconjugeerde additie te laten plaatsvinden. Aan de andere kant, een te sterke activering leidt tot vermindering van enantioselectiviteit. Na de optimalisatie van de reactieomstandigheden konden de producten worden verkregen in goede opbrengsten en uitstekende enantioselectiviteiten. Alkanen met 2-pyridylsubstituenten kunnen met deze methode niet stereoselectief worden gesynthetiseerd. Echter, een katalysatorvrij protocol kon worden ontwikkeld die toegang geeft tot het CA-product in uitstekende

opbrengsten. In dit hoofdstuk wordt ook de reactiviteit van geactiveerde heteroarylalkenen vergeleken in de geconjugeerde additie van Grignard-reagentia.

a) Enantioselectieve additie

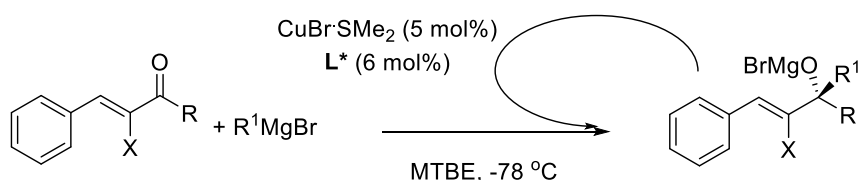


b) Racemische additie



De tweede helft van dit proefschrift draait om reacties waarbij het product de enantioselectiviteit in zijn eigen synthese beïnvloedt. Twee concepten worden besproken die wezenlijk van elkaar verschillen. Eerst beschrijven we een asymmetrische auto-inductie door middel van metaalkatalyse en het tweede concept gaat over autokatalyse bij een organokatalytische reactie.

Hoofdstuk 4 omvat de 1,2-additie van Grignard-reagentia aan enals en enones. Het gevormde alkoxide kan een interactie aangaan met het Cu(I) / chirale fosfinecomplex (katalysator). Omdat dit nieuwe kopercomplex sneller transmetallatie ondergaat dan de originele katalysator, heeft de vorming van het product een positieve invloed op de enantioselectiviteit. Dit proces is meer prominent voor reacties waarbij de achtergrondreactie van het organometallische reagens concurreert met de katalytische route. De aanwezigheid van asymmetrische autoinductie werd bestudeerd door de enantiomere overmaat te volgen tijdens de reactie en door het product als een additief voor zijn eigen formatie te gebruiken.



Het proefschrift eindigt met **hoofdstuk 5** dat een asymmetrische organische autokatalyse beschrijft. Dit project is geïnspireerd door CBS-reductie van ketonen en iminen. Om autokatalyse te bereiken, hebben we ketonen en iminen gesynthetiseerd die een aminoalcohol opleveren. Deze producten kunnen een oxazaborolidine vormen na reactie met boraan. Het onderzoek is verdeelt in twee takken: een die uitgaat van de reductie van een imine en de tweede die een keton reduceert. Beide substraten konden worden gesynthetiseerd, hoewel in lage opbrengsten vanwege de instabiliteit van het

product of van de tussenproducten. In het geval van de iminereductie treedt de autokatalytische reactie op maar volstrekt racemisch. Wat de tweede route betreft, bleek uit het testen van de autokatalysator op een modelketon een matched/mismatched gedrag. De activiteit in de autokatalytische reactie kon echter niet worden onderzocht vanwege de kleine hoeveelheid substraat die beschikbaar was en de instabiliteit ervan. We concluderen dat dit systeem niet geschikt is voor asymmetrische autokatalyse, gezien het feit dat de in situ vorming van het oxazaborolidine vereist is voor een efficiënte katalysator. Bovendien hebben substraten geen vergelijkbare kenmerken, wat een vereiste is voor autokatalyse.

